

REPUBLICA
SOCIALISTA
ROMANIA



CONSILIUL NAȚIONAL
PENTRU
ȘTIINȚA ȘI TEHNOLOGIE

OFICIUL DE STAT
PENTRU
INVENȚII ȘI MARCI

Nr. curent: 14668

11 DESCRIEREA INVENȚIEI 63449

11 Complementară la invenția nr.:

12 Dosar nr.: 75 313

22 Data înregistrării: 02.07.1973

30 Prioritate convențională:

32 Data: 04.07.1972

33 Țara: Italia

31 Certificat nr.: 26569 A/72

35 Data publicării: 08.05.1978.

61 Int. Cl.²: C 07 D 271/10

THE BRITISH LIBRARY

-7 JUL 1978

SCIENCE REFERENCE LIBRARY

71 Solicitant:

Gruppo Lepetit,
Milano,
Italia

72 Inventator:

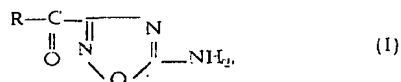
Bruno Cavalleri,
Giancarlo Lancini,
Italia

73 Titular:

Gruppo Lepetit,
Milano,
Italia

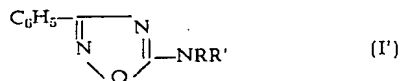
54 Procedeu pentru prepararea unor derivați de 1,2,4-oxadiazol

Invenția de față se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați de 1,2,4-oxadiazol cu formula generală I:



în care R reprezintă un radical alchil inferior, un radical fenil nesubstituit, sau substituit cu o grupă fenil, un radical metil, metoxi, un atom de clor, fluor, diclor, brom, o grupă nitro, acetyl, hidrogen.

În literatura de specialitate este cunoscut un procedeu de preparare a unor derivați de 3-fenil-5-amino-1,2,4-oxadiazol, cu formula generală I':

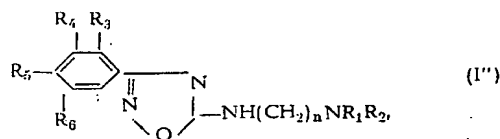


în care R poate fi H, CH₃, R' reprezintă CH₃, C₂H₅, C₆H₅CH₂.

Astfel, 3-fenil-5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol, se tratează cu POCl₃, obținându-se 3-fenil-5-cloro-1,2,4-oxadiazol, care mai de-

parte cu NH₃, se transformă în 3-fenil-5-amino-1,2,4-oxadiazol.

Se mai cunoaște, de asemenea, un procedeu de obținere a unui derivat de 1,2,4-oxadiazol cu formula generală I'':



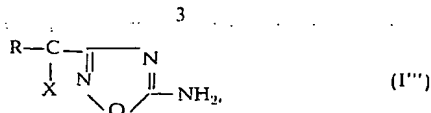
în care n = 2, R₁ = R₂ = C₂H₅, R₄ = CH₃, R₅ = R₆ = H

Se supune reacției ClCO₂C₂H₅ cu m-tolilamidoxime în mediu de CHCl₃, obținându-se C₂H₅-m-tolilamidoxime-o-carboxilat, care tratat cu NaOH la temperatura de reflux se obține 3-m-tolil-Δ²-1,2,4-oxadiazolin-5-onă.

Aceasta din urmă în mediu de POCl₃ reacționează cu C₆H₅N și se obține în final 3-m-tolil-5-cloro-1,2,4-oxadiazol.

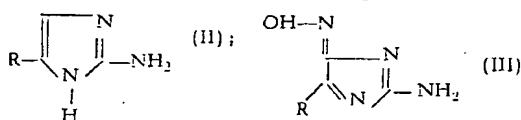
În literatura de specialitate mai este cunoscut procedeul de obținere a unui compus cu formula generală I''' :

PREȚUL LEI 2,20



în care X reprezintă un radical hidrazono, un radical hidrazono substituit, un radical oxiiimino, sau oxiiimino substituit.

Invenția de față, lărgeste gama derivaților de 1,2,4-oxadiazol, prin aceea că, un 2-aminoimidazol-4(5)-substituit cu formula generală II, în care R reprezintă un radical alchil inferior, fenil nesubstituit sau substituit cu o grupă fenil, un radical metil, metoxi, un atom de clor, brom, fluor, diclor, o grupă nitro sau acetyl se nitrozează cu azotit de izoamil care se adaugă în picături sub agitare, în mediu de acid acetic glacial, la temperatura de 0...5°C, obținându-se 2-amino-5(4)-oxiiimino- (5,4) H-imidazolul-4(5)-substituit cu formula generală III :



în care R are semnificațiile de mai sus, care prin încălzire la reflux suferă o transpoziție, obținându-se astfel compusul I.

Se dau în continuare următoarele 11 exemple de realizare a procedurii, conform invenției.

Exemplul 1. 5-amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol

O soluție de 8,4 g (0,043 mol) hidrociorură de 2-amino-4(5)-fenilimidazol în 175 ml apă și 250 ml acid acetic glacial se tratează în timp de 15 minute în picături cu 5,9 ml (0,044 mol) azotit de izoamil, menținându-se temperatura între 0 și 5°C. Soluția se agită timp de o oră la 0°C și apoi timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul se evaporă în vid obținându-se o materie solidă care se filtrează, se spală cu acid acetic glacial și etileter și după aceea se recristalizează dintr-un amestec de etanol și dietileter, obținându-se 8,5 g hidrociorură de 2-amino-5(4)-oxiiimino-4(5)-fenil-5(4)H-imidazol cu punct de topire 178...179°C.

O suspensie de 5,4 g (0,021 mol) hidrociorură de 2-amino-5(4)-oxiiimino-4(5)-fenil-5(4)H-imidazol se încălzește pe baie de aburi în 60 ml apă. După câteva minute materia solidă s-a dizolvat și s-a format un precipitat. După aceea, amestecul se încălzește cu reflux timp de o oră, se răcește, produsul format se adună pe filtru, se spală cu apă și se usucă, obținându-se după recristalizare dintr-un amestec de apă și etanol 3,8 g

4

5-amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol cu punct de topire 193°C.

Exemplele 2...11. Compușii cu formula I menționați mai jos, R înseamnă un atom de hidrogen, s-au preparat după aceeași metodă descrisă în exemplul 1, în care caz drept compus inițial s-a folosit derivatul de 2-aminoimidazol potrivit.

5-amino-3-(p-fenilbenzoil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-bifenilimidazol; punct de topire 217...218°C (din dimetilformamidă/apă);

5-amino-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-(p-toluil)-imidazol; punct de topire 215...207°C (din etanol);

5-amino-3-(p-metoxibenzoil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-(p-metoxifenil)-imidazol; cu punct de topire 207...209°C (din etanol absolut);

5-amino-3-(p-clorbenzoil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-(p-clorfenil)-imidazol; punct de topire 236...237°C (din etanol absolut);

5-amino-3-(p-fluorbenzoil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-(p-fluorfenil)-imidazol; punct de topire 212...213°C (din etanol);

5-amino-3-(3,4-diclorbenzoil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-(3,4-diclorfenil)-imidazol; cu punct de topire 230...240°C (din etanol);

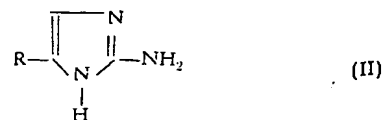
5-amino-3-(p-brombenzoil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-(p-bromfenil)-imidazol; punct de topire 242°C (din etanol);

5-amino-3-(p-nitrobenzoil)-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-(p-nitrofenil)-imidazol; punct de topire 210...211°C (din izopropanol);

3-acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol se prepară din 2-amino 4(5)-metilimidazol; punct de topire 210...211°C (din metanol);

5-amino-3-butiril-1,2,4-oxadiazol se prepară din hidrociorură de 2-amino-4(5)-propilimidazol; punct de topire 174...175°C (din izopropanol).

Procedul, conform invenției, pentru prepararea compușilor cu formula generală I, începe cu un 2-aminoimidazol-4(5)-substituit cu formula generală II :



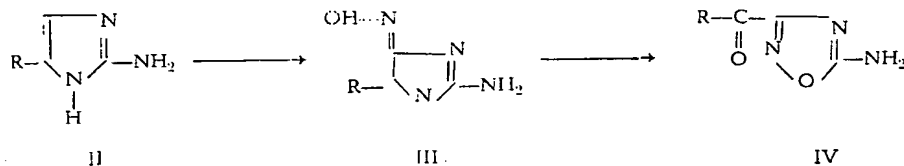
5

sau cu o sare de acid mineral al acestuia drept compus inițial, în care R reprezintă un radical alchil inferior, un radical fenil nesubstituit sau substituit cu o grupă fenil, un radical metil, metoxi, un atom de clor, fluor, diclor, brom, o grupă

6

pare acetyl sau nitro și care se nitrozează, după metode cunoscute, în poziția 4(5); 2-amino-5(4)-oxiimino 5(4)-imidazolul intermediar obținut se trece apoi prin încălzire în compusul de formula generală IV.

Schema de reacție este următoarea:



în care R are însemnătatea de mai sus.

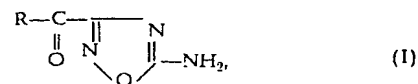
După un procedeu preferat pentru executarea procedurii conform cu invenția de față, hidroclorura de 2-aminoimidazolul 4(5)-substituit de formula II folosit drept compus inițial se tratează în prezența unui mediu acid, de pildă, acid acetic diluat sau acizi minerali apoși, cu o cantitate aproximativ echimolară dintr-un agent de nitrozare ca, de pildă, nitriți de alchil inferior sau de metal alcalin. Temperatura se menține în timpul adăugării, de preferință, între -5 și $+10^{\circ}\text{C}$. După aceea, amestecul de reacție se agită puternic timp de circa o oră la circa 0°C și timp de 3 la 6 ore la temperatura camerei. Izonitrozoaminoimidazolul intermediar de formula generală III realizat se obține până la sfârșit și se purifică după metode obișnuite în chimia organică. Compusul de formula II se trece prin dizolvare sau suspendare într-un solvent polar ca, de pildă, apă sau amestecurile sale cu alcooli inferiori, tetrahidrofuran, dioxan și ceva analog în compusul de formula generală IV și amestecul de reacție obținut se încălzește cu reflux timp de circa 10 minute până la circa 2 ore. Precipitatul format se colectează apoi, se spală, se usucă și se purifică prin recristalizare dintr-un solvent organic adecvat. Funcția carbonil din compușii de formula IV se poate supune eventual și altor transformări cu formarea compușilor de formula generală I. Aceste reacții se execută după metode obișnuite. Astfel, de pildă, reducerea 5-amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazolului se face cu ajutorul unui agent de reducere potrivit ca, de pildă, hidrură de sodiu și bor, când 3-(α -hidroxilbenzil)-5-amino-1,2,4-oxadiazolul corespunzător se obține cu bune randamente, în timp ce reacția dintre același compus de carbonil și hidroxilamine dă oximele corespunzătoare.

Compușii preparați prin procedeul conform invenției de față influențează sistemul nervos central cum au arătat experiențele efectuate pe șobolani. Proprietatea particulară a acestor compuși constă în faptul că, în timp ce prezintă în această încercare un mare grad de eficacitate, sînt practic inactivi față de parametrii care se referă la eficacitatea hipnotică și relaxantă pentru mușchi. În experiențe reprezentative s-a constatat că compușii din exemplele 1, 7, 8, 9, 10, 11, prezintă o foarte bună eficacitate reducătoare a stărilor de anxietate fără a prejudicia activitatea spirituală și tonusul muscular. Aceasta permite includerea acestor noi compuși în clasa tranșilizanților.

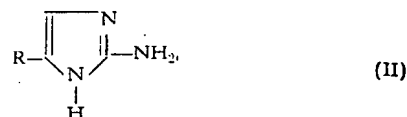
Invenția de față prezintă avantajul că lărgeste gama derivaților de 1, 2, 4 oxadiazoli.

Revendicare

Procedeu pentru prepararea unor derivați de 1, 2, 4-oxadiazol cu formula generală I:

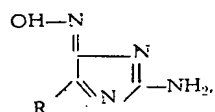


în care R reprezintă un radical alchil inferior, un radical fenil nesubstituit sau substituit cu o grupă fenil, un radical metil, metoxi, un atom de clor, fluor, brom, diclor, o grupă nitro sau acetyl, caracterizat prin aceea că un 2-aminoimidazol 4(5)-substituit cu formula generală II:



în care R are semnificațiile de mai sus, se nitrozează cu azotit de izoamil, care

se adaugă în picături sub agitare în mediu de acid acetic glacial la temperatura de 0...5°C, obținându-se 2-amino-5(4)-oxiimino-5(4)H-imidazolul 4(5)-substituit, cu formula generală III :



(III)

10

în care R are semnificațiile de mai sus, care prin încălzire la reflux suferă o transpoziție, transformându-se în compusul I.

5

⑤ Referințe bibliografice

Chemical Abstracts, vol. 67 : 54082 e
Brevet, Franța, nr. 1 575 544

Șef sector examinare : chim. Georgeta Tenea

Examinator : chim. Maria Novac